FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année : 1970 N 26

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'état)

Contribution á l'étude du facteur "temps" en endo-plésiocuriethérapie par Iridium 192

A PROPOS DE 151 OBSERVATIONS CLINIQUES

par

Patrick GAZENGEL

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE CAEN

Né le 17 Septembre 1944 à CAEN (14)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 septembre 1970

PRESIDENT : M. le Professeur LEMENAGER

Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

Imprimé à Caen par A.C.E.M.C. Polycopie

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Par délibération en date du 29 mars 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542714_0010

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

PROFESSEURS

MM.	PORIN	Clinique médicale A
	BONNET	Clinique obstétricale
	GUIBE	Clinique chirurgicale A
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Pathologie générale et expérimentale
	LE TALAER	Toxicologie
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	MARCY	Pharmacodynamie
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	ROBBA	Pharmacie chimique
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine géénrale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS AGREGES

MM.	BRION	Psychiâtrie
	CAEN	Hématologie, sérologie, immunologie
	CATTAN	Médecine générale et thérapeutique
	DAVERNE	Electro-radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	EVRARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Médecine générale et médecine expérimentale
	GAUBERTI	Médecine Préventive, Santé Publique, Hygiène
	GEORGES	Zoologie
	GUIHARD	Médecine générale
	IZARD	Histologie et embryologie
	KOCH	Matière médicale
	LEVY	Gynécologie et obstétrique
	LOYAU	Rhumatologie
	MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
	MORIN	Neurologie
	PAYS	Chimie analytique
	PIN	Biochimie médicale
	POILPRE	Psychiâtrie
	ROQUES	Chimie organique
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	THERET	Histologie et embryologie
	VENEZIA	Pédiâtrie

A ma femme
A ma fille
A mes parents
A tous les miens

Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A tous mes amis

A Monsieur le Professeur LEMENAGER

qui nous a fait le très grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

En hommage respectueux

A nos Juges :

Monsieur le Professeur Agrégé DAVERNE
Monsieur le Professeur FERNANDEZ
Monsieur le Professeur ROUSSELOT

Nous les prions respectueusement d'accepter nos remerciements pour avoir bien voulu faire partie de notre Jury.

A Monsieur le Docteur J. ROBILLARD
Chef du Service de Radio-Isotopes
et de Curiethérapie
du Centre Anticancéreux de Caen

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et soutenu de sa compétence lors de son
élaboration.

A Monsieur le Docteur J.E. COUETTE
Assistant du même Service

son amitié nous est une aide.

A Monsieur J. BLOQUEL
Assistant de Biophysique au Centre
Anticancéreux de Caen.

A Monsieur J. GOUSSARD
Assistant de Biologie au Centre
Anticancéreux de Caen.

En remerciement de leur collaboration
scientifique.

Aux Membres du Service de Radio-Isotopes
et de Curiethérapie.

A Monsieur le Docteur S. GOGUEL
Chef de Service de Stomatologie
du C.H.U. de Caen.

qui n'a pas ménagé son temps précieux
pour nous conseiller et nous guider,

En hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur B. LECACHEUX
Chef de Service de Stomatologie
du C.A.C. de Caen.

En hommage respectueux.

A nos Maîtres d'Externat :

Monsieur le Docteur AUBRION
Monsieur le Docteur GOGUEL
Monsieur le Professeur OLIVIER
Monsieur le Professeur PORIN
Monsieur le Docteur ROBILLARD

A tous nos Maîtres de la Faculté de Médecine de Caen.

CONTRIBUTION à 1' ETUDE du FACTEUR " TEMPS " en ENDO - PLESIOCURIETHERAPIE par IRIDIUM 192.

A PROPOS de 151 OBSERVATIONS CLINIQUES.

I N T R O D U C T I O N

Les premiers traitements radiothérapiques, effectués par BERGONIE et TRIBONDEAU, laissaient une place considérable à l'intuition et au hasard. Ces auteurs se limitaient à une simple observation clinique de la diminution du volume tumoral sous l'effet des rayons X. Leurs moyens thérapeutiques étaient déjà diversifiés par l'emploi de la radiothérapie interstitielle avec l'utilisation des premières sources de radium. Cependant, l'utilisation de ces moyens thérapeutiques demeurait assez "anarchique" dans la mesure où l'on manquait de données précises concernant les propriétés physiques de ces radiations et surtout à cause de l'absence quasi-totale de relations quantitatives concernant l'action de ces rayons sur le matériel biologique.

Ce n'est qu'après l'explosion des premières bombes atomiques que la physique nucléaire prit un essort considé

rable en même temps qu'étaient fabriqués de nombreux radio-éléments artificiels parmi lesquels le cobalt, l'iridium, le césium, etc... qui allaient jouer un rôle considérable dans le développement ultérieur de la radiothérapie.

Actuellement, le développement de la physique nucléaire permet une étude approfondie des phénomènes physiques concernant l'émission et l'absorption des rayonnements par la matière et il est possible de mesurer avec précision les différents paramètres physiques spécifiques de chaque type de rayonnement, et en particulier l'énergie émise par une source donnée, la nature des particules, etc...

Si les problèmes posés par la physique des radiations semblent résolus, les choses sont bien différentes en ce qui concerne les effets cliniques observés. La biologie cellulaire et moléculaire a largement contribué à la connaissance des processus d'action des radiations, mais, in vivo surtout, de très nombreux paramètres demeurent inconnus ou incontrôlables et ne facilitent pas la tâche des radiothérapeutes.

Ce n'est qu'en 1956 que débutèrent les premiers travaux de radio-biologie quantitative avec PUCK et MARCUS qui établirent une première relation entre la dose de radiation délivrée et l'effet biologique observé en culture de tissus. Mais on s'aperçut vite que ce qui était net et précis in vitro ne permettait pas de déduire des conclusions immédiatement applicables in vivo.

On s'aperçut ensuite que chaque type cellulaire avait sa propre radio-sensibilité , une dose unique de radiation tuant une proportion bien déterminée de cellules de chaque type (HEWITT, WILLSON, DEWEY, HUMPHREY).

D'autres problèmes apparurent tels la variation de la sensibilité cellulaire en fonction de la phase du cycle où elle se trouve (SINCLAIR, MORTON), ou en fonction de l'état d'oxygénation du milieu (ELKIND, SUTTON).

Les premières relations quantitatives reliant la dose nécessaire pour obtenir un effet donné en fonction de l'étalement ont été obtenues à partir de faits cliniques (QUIMBY 1936 - ELLIS 1942 - STRANDQUIST 1944) basés sur

l'apparition de l'érythème sur la peau humaine lors du traitement de carcinomes. On établit ainsi des courbes d'iso-effet reliant dose unique et doses fractionnées à un même effet biologique

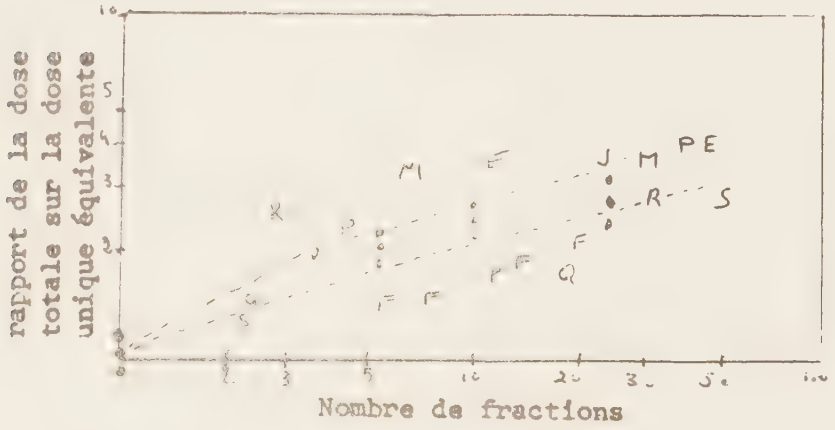
Les travaux de FOWLER (1963), BEWLEY (1967) sur la peau de porc permirent de préciser les effets relatifs de la restauration intra-cellulaire des "injures" causées par les radiations et de la reprolifération des tissus : dans un temps de traitement déterminé et pour un effet biologique déterminé la dose totale nécessaire sera d'autant plus faible que le nombre de fractions sera petit, et inversement.

Cette augmentation de dose totale avec l'accroissement du nombre de fractions s'explique par la restauration rapide des cellules.

Pour FOWLER : dose unique nécessaire pour produire un certain degré de desquamation de la peau : 2 000 rads.

Si la dose est distribuée en 5 fractions durant

4 jours, il faut 3 600 rads pour produire le même effet, de même qu'en distribuant 5 fractions en 27 jours, il faut 4 200 rads, et pour 21 fractions en 27 jours : 5 600 rads.



En radiothérapie externe discontinue, la nécessité de rationaliser les traitements s'est faite rapidement sentir : de nombreuse formules ou nomogrammes ont vu le jour grâce aux travaux de FOWLER, BURNS et ELLIS.

Actuellement, il semble que l'on puisse appliquer les abaques proposées par ELLIS en radiothérapie

discontinue externe.

Elles permettent, en fonction du nombre des séances (fractionnement) et de la durée totale du traitement en jours (étalement) de calculer la dose totale correspondante en se servant de la dose unique (N.S.D.) comme référence.

La formule proposée par ELLIS est la suivante :

$$\text{Dose totale} = \text{N.S.D.} \times n^{0,24} \times T^{0,11}$$

n : fractionnement ;

T : étalement.

-:-:-:-

H I S T O R I Q U E

Les premières tentatives de traitement avec du matériel radio-actif placé au sein d'une tumeur, ou seulement à son contact, furent pratiquées au début du XXème siècle.

Dès 1901, DANLOS et BLOCK irradièrent un lupus à l'Hôpital Saint Antoine, avec du radium, par une technique de plésiocuriethérapie.

En 1905, ABBE, aux Etats-Unis, tenta une prepière application interstitielle.

Jusqu'en 1909, toutes ces tentatives restèrent isolées dans des conditions techniques peu satisfaisantes. Le bon usage du radium n'avait pas encore été trouvé. Après la guerre de 1914 - 18, se constitua une véritable équipe radiobiologique avec Claudius REGAUD et Antoine LACASSAGNE, qui étudièrent l'action des radiations

sur les différents tissus et orientèrent les applications sur le cancer.

Une équipe clinique formée de RICHARD, J. PIERQUIN, puis MONOD et COUTARD, établit empiriquement les règles thérapeutiques permettant de déterminer la dose optimale d'irradiation à appliquer aux tumeurs.

C'est à partir de l'émanation du radium : le radon, que fut définie la première unité de mesure en curiethérapie : le millicurie détruit (mCd).

La première tentative de dosimétrie était faite.

Puis, après 1930, le souci majeur de tous les thérapeutes fut la recherche d'une implantation idéale du matériel radio-actif distribuant une dose homogène dans le volume à irradier.

A cette époque apparurent de nouvelles unités : le roentgen qui définit l'énergie transférée par un faisceau de radiations et le rad qui exprime la dose absorbée

par les tissus.

Les tables de QUIMBY indiquaient le nombre de roentgen délivrés par milligramme de radium par heure, à des distances variables de la source le long de droites perpendiculaires à l axe de l'aiguille.

Les tables de PATERSON-PARKER présentaient des données analogues, et de plus elles indiquaient, en fonction de la longueur de l'aiguille, le nombre de milligrammes de radium nécessaire pour délivrer une dose de 1 000 rads par jour.

Le système de MANCHESTER cherchait à déterminer la quantité de radium et la disposition des différentes aiguilles ou tubes qu'il fallait utiliser pour qu'en aucun point du volume irradié la dose ne soit inférieure à la dose prescrite et pour qu'elle soit aussi homogène que possible (écartement variable avec activité variable du matériel radio-actif).

Le système d'implantation de QUIMBY proposait une distribution plus régulière des aiguilles avec

un schéma d'implantation plus simple, mais cependant une répartition des doses moins homogène que dans le système de MANCHESTER.

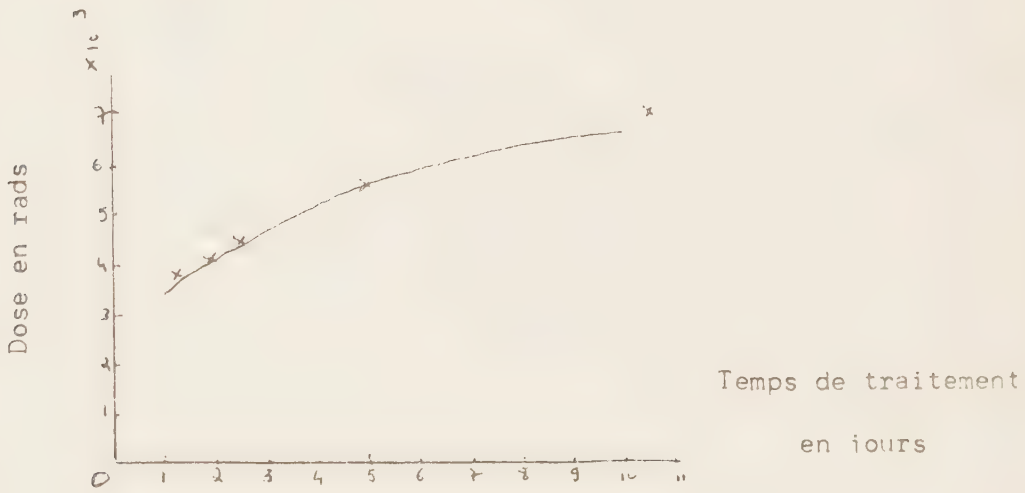
A la suite de ces auteurs, tous les travaux des curiethérapeutes s'orientèrent vers la recherche d'une implantation idéale avec un matériel commode permettant de réaliser une répartition des doses en quelque sorte comparable à la radiothérapie externe où les doses distribuées au volume tumoral sont relativement homogènes.

Très rapidement d'importants problèmes surgirent en radiothérapie externe discontinue : on ignorait quel était l'étalement optimum du traitement et quel était le débit de dose satisfaisant. Dès 1944 STRANDQUIST publia les premières abaques permettant d'effectuer une correction de la dose distribuée en fonction de l'étalement.

Les curiethérapeutes ne connurent pas ces problèmes, car suivant une connaissance clinique empirique, il était communément admis qu'un débit de 1 000/jour représentait des conditions normales d'irradiation.

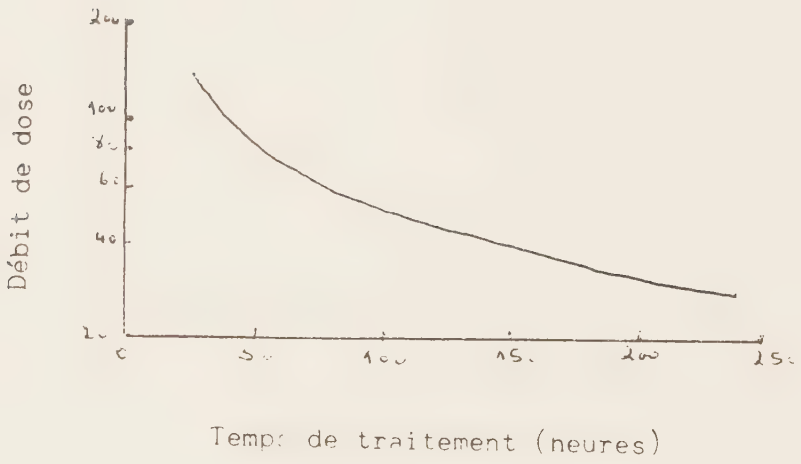
En 1963, F. ELLIS, d'après des travaux cliniques, pense qu'une dose de 6 000 rads doit être distribuée en 7 jours, et que si l'application est faite en un temps plus court, les réactions sont beaucoup plus fortes.

A partir de son expérience clinique, GREEN donna une abaque exprimant la relation dose-temps.



En extrapolant cette courbe, ELLIS a publié une abaque donnant, en fonction du temps, le débit de

dose pour obtenir l'équivalent de 6 000 rads distribués en 7 jours par une implantation de radium.



-:-:-:-

MOTIF et BUT de la THESE

Lors de sa réunion annuelle qui, en 1968; s'est tenue à Liège, le Groupement Européen de Curiethérapie, compte tenu des importants travaux d'ELLIS, a décidé de mettre à l'étude le rôle du facteur temps en Curiethérapie.

Notre service s'est alors engagé à pratiquer une rétrospective clinique en recherchant dans ses dossiers le rôle du facteur temps,sur les réactions biologiques appréciables cliniquement, à la suite des curiethérapies par Iridium 192.

Les durées de traitement effectué varient de 2 à 15 jours selon le mode d'implantation et l'activité du matériel employé.

La dose distribuée au tissu tumoral est exprimée en dose nominale et ne tient compte d'aucune équivalence en fonction du temps.

Le but du travail consistait essentiellement à rechercher :

1° - l'existence effective d'un facteur temps en irradiation continue. Les travaux antérieurs laissant à penser qu'une dose de 6 000 rads distribuée en 2 jours était biologiquement supérieure à la dose distribuée en 15 jours.

2° - à tenter dans la mesure où cette hypothèse serait vérifiée d'établir des critères cliniques permettant de dresser des tables d'équivalence.

-:-:-:-:-

M A T E R I E L

Nous avons disposé de 151 observations cliniques fournies par les C.A.C. de Caen et d'Angers.

Le traitement le plus ancien remonte au début de l'année 1966, et le plus récent à la fin de l'année 1969, ce qui permet un recul suffisant.

Tous les malades ont été traités par l'une des trois techniques que nous allons décrire.

Les localisations traitées se distribuent de la façon suivante :

LOCALISATION	AVEC COBALT ASSOCIE	CURIETHERAPIE SEULE
Joue	2	3
Lèvre	3	28
Amygdale	0	4
Voile	0	4
Langue mobile	6	20
Plancher de bouche	2	3
Ganglion	10	9
Peau : face	1	9
Nez	0	6
Oreille	1	1
Paupière	2	12
Main	1	5
Vulve	3	1
Cloison recto-vaginale	0	1
Verge	1	2
Sein	2	0
Sinus maxillaire	4	0
Vagin	2	0
Anus	3	0
TOTAL	43	108

Il s'agissait dans la plupart des cas de lésions primitives, mais nous avons aussi traité des adénopathies métastatiques ainsi que des récidives après cobalthérapie ou curiethérapie.

Nous avons éliminé de notre étude toutes les localisations qui ne permettaient pas une observation facile des réactions post-radiothérapiques, telles que le fond vaginal, l'oesophage, l'utérus...

De même nous avons écarté les bases de langue à cause de la difficulté technique d'implantation correcte (les points de surdosage sont très nombreux).

-:-:-:-:-

T E C H N I Q U E

- L ' IRIDIUM 192 -

Depuis cinq ans, au Centre Régional de lutte contre le cancer de Caen, nous avons adopté comme matériel radio-actif l'iridium 192, qui permet une protection beaucoup plus facile des utilisateurs et du personnel infirmier que le radium employé jusqu'alors.

L'Iridium est employé depuis 1o ans à l'I.G.R. par le Professeur B. PIERQUIN. C'est un radio-élément artificiel émetteur de rayons γ (0,3 MeV) et émetteur de rayons β peu énergétiques.

Sa période est de 74 jours permettant de l'utiliser durant le temps de pose sans correction de décroissance.

C'est sa faible énergie qui l'a fait préférer au radium (1,2 MeV), car une protection efficace avec de faibles épaisseurs de plomb permet de fabriquer des écrans

maniables et peu coûteux.

Il existe actuellement deux présentations de l'Iridium :

- en fil de petit diamètre (0,3 mm) constitué par un fil de platine iridié à 5 % enrobé de platine pur pour filtrer les rayons parasites.

- en fil de plus gros diamètre (0,5 mm) contenant du platine iridié à 10 % enrobé de platine pur.

Ces fils sont résistants, non cassants et ductibles.

-:-:-:-:-

- ENDOCURIETHERAPIE avec GOUTTIERES VECTRICES -

PIERQUIN et CHASSAGNE

Cette tecnique nous a permis de traiter les localisations suivantes : lèvre, amygdale, voile membraneux, langue mobile, plancher de la bouche, adénopathie, paupière, main, vulve.

Dans un premier temps, nous mesurons toutes les dimensions de la tumeur avec le plus d'exactitude possible ; en fonction du volume tumoral, nous décidons du volume à irradier qui aura une forme géométrique assez simple telle que parallélépipède rectangle, cylindre plein..

Le volume à irradier est appelé volume cible.

L'implantation des gouttières vectrices est décidée en fonction de la forme du volume cible : c'est la prévision dosimétrique et thérapeutique.

On fixe au préalable la dose comme il est précisé plus loin.

Dans le deuxième temps, nous passons à l'acte thérapeutique.

Suivant la localisation à traiter, nous pratiquons une anesthésie locale ou générale : l'intérêt de l'anesthésie générale est considérable, relachement parfait des tissus. Mais dans bien des cas, nous avons dû nous contenter d'une anesthésie locale associée à une prémédication : l'introduction de xylocaïne dans le volume cible le déforme considérablement.

Puis vient la préparation non radio-active qui se fait au moyen de gouttières vectrices en nickel, soit simple, soit double. Ces gouttières sont d'un diamètre assez important : 1,6 mm. Elles sont d'un maniement commode, et permettent la recherche d'une implantation idéale d'après la prévision dosimétrique. Il est possible de les changer plusieurs fois de place pour reproduire le schéma prévisionnel.

Le matériel non radio-actif placé, nous faisons une vérification à l'amplificateur de luminance. Si l'implantation est satisfaisante et toutes les gouttières bien parallèles, nous mettons en place les fils de contention.

Ce n'est qu'après toutes ces manipulations durant environ une demi-heure qu'intervient le temps radio-actif.

Les épingles d'Iridium 192, coupées à la longueur décidée lors de la prévision, sont mises en place dans les gouttières. Puis nous retirons la gouttière et laissons l'Iridium dans la tumeur à la place qu'occupait la gouttière. L'aiguille d'Iridium est alors fixée au moyen du fil de contention placé auparavant.

La manipulation de l'Iridium par l'opérateur ne dépasse pas cinq minutes.

-:-:-:-:-

- TECHNIQUE de U.K. HENSCHE -

Nous avons traité selon cette méthode : sein, joue, lèvre, paupière, peau.

Comme dans la technique précédemment décrite, nous définissons le volume cible.

Une prévision dosimétrique est faite : d'après un calque du volume cible, nous recherchons quel doit être le nombre de fils à placer au sein de la tumeur pour obtenir une irradiation homogène.

De même, nous déterminons la longueur du fil radio-actif à placer dans les différentes gouttières, cette longueur pouvant être différente pour chaque fil au sein d'une même tumeur.

La réalisation proprement dite commence alors avec une anesthésie locale ou générale. Nous traçons sur

la peau au contact de la tumeur les points d'entrée et de sortie des lignes radio-actives. Puis nous implantons des aiguilles vectrices dans la tumeur suivant le schéma prévisionnel.

A l'intérieur de ces aiguilles vectrices nous faisons passer un fil plastique plein ; puis nous retirons l'aiguille, laissant en place au sein de la tumeur le fil plein.

Sur ce fil nous passons un gros catéther de plastique de 1,6 mm de diamètre et nous l'introduisons au moyen du fil au sein de la tumeur. Seul le catéther est laissé dans le volume cible.

Nous installons alors le moyen de contention à chaque extrémité de la tumeur sur le catéther plastique ; ce sont des boutons de nickel malléables.

Puis commence le temps radio-actif : les fils de platine iridié à 5 % ont été introduits dans de fins catéthers plastiques (0,85 mm) et coupés à la longueur prévue. L'opérateur introduit le matériel radio-actif

dans les gros catéthers implantés au sein de la tumeur. Le matériel de contention et le matériel radio-actif sont solidarisés par écrasement des boutons de nickel placés de chaque côté de la tumeur.

Comme dans la précédente technique, le temps radio-actif est très bref, permettant une irradiation minime du personnel.

-:-:-:-:-

- TECHNIQUE des APPAREILS MOULES -

Cette technique permet de traiter des cavités où l'implantation de matériel radio-actif est techniquement impossible, et des surfaces cutanées.

De plus, la position du matériel radio-actif en dehors du volume cible permet d'éviter le surdosage au contact des fils en distribuant une dose plus homogène à la surface du volume cible.

La dose distribuée en profondeur décroît très rapidement, permettant une protection efficace de certains tissus ou organes dont l'irradiation n'est pas souhaitable.

Description :

Une empreinte de la zone tumorale est pratiquée avec une pâte d'alginates qui va servir à faire un moulage en plâtre, dont la fidélité de reproduction est très grande. C'est sur ce plâtre qu'est dessiné le volume cible.

D'après ce document est confectionné un appareil en résine acrylique.
La surface de l'appareil au contact de la tumeur est creusée de rainures tous les 5 mm. Sont inclus alors les catéthers plastiques. L'ensemble est enrobé d'une résine molle pour éviter tout contact douloureux ; cette résine molle est elle-même modelée sur le plâtre.

Ainsi est réalisé l'appareil moulé.

Puis nous choisissons la position des catéthers qui seront utilisés ainsi que l'activité des fils placés dans chaque catéther en fonction de la dosimétrie prévisionnelle.

Lorsque la dosimétrie est réalisée définitivement, nous plaçons alors l'Iridium dans l'appareil suivant les normes que nous avons établies. A ce moment intervient le seul temps radio-actif pour l'opérateur : la mise en place de l'appareil moulé.

Pour chaque localisation nous employons des contentions différentes.

D O S I M E T R I E

Dans toutes nos implantations nous avons réalisé une dosimétrie directe et indirecte.

La dosimétrie directe a été pratiquée à l'aide d'un gammamètre, nous donnant des renseignements très rapides, ce qui est d'un très grand intérêt lorsque la pose de matériel radio-actif est à proximité d'un organe critique. Bien entendu à l'aide de cet appareillage il n'est possible de déterminer le débit de dose qu'en certains points. C'est aussi un moyen de vérification des isodoses car nous pouvons comparer les points mesurés et les points calculés.

La dosimétrie indirecte à laquelle nous attachons une importance primordiale fait appel à une reconstitution de l'implantation soit par coupe tomographique, soit par l'appareil de MUSSEL.

La reproduction la plus simple est la coupe tomographique : nous faisons une série de coupes dans un plan perpendiculaire à l'axe des sources. Nous retenons

en général la coupe passant par le milieu des sources. Le cliché est reproduit sur un calque, et retracé à l'échelle 1.

Nous employons aussi un appareil reconstructeur type "Mussel" qui permet, à partir de deux projections radiographiques d'incidences peu différentes, de situer et de matérialiser un point de l'espace.

Cette reconstitution permet d'avoir une idée d'ensemble de la réalisation et en particulier de vérifier si toutes les lignes radio-actives sont parallèles ; dans le cas contraire, cette technique permet de calculer la dose reçue aux points sous dosés et surdosés.

Dans la plupart des cas nous nous sommes contentés de la coupe tomographique pour reproduire le calque de l'implantation. Pour quelques cas cependant, nous avons effectué le plan coupe passant par le milieu des sources d'après la reconstitution type Mussel.

Ces deux techniques nous permettent de connaître l'emplacement exact des lignes au sein de la tumeur

et à partir de la batterie d'isodoses que nous possédons en fonction de la longueur des sources radio-actives.

Les isodoses sont combinées sur des calques différents deux par deux jusqu'à l'obtention des isodoses finales.

Sur ces isodoses nous traçons la coupe du volume cible, et choisissons comme isodose d'enveloppe, celle qui englobe complètement le volume cible.

En fonction de l'isodose choisie, nous calculons le temps de pose nécessaire pour délivrer la dose décidée par le radiothérapeute.

Les isodoses que nous possédons sont tracées pour une activité linéïque de 1 mCi/cm et une constante spécifique de dose égale à 1 ; elles indiquent le nombre de Roëntgens transféré en une heure.

Pour calculer le temps de pose nécessaire à distribuer une dose en Rads, nous employons la formule

suivante :

$$\frac{\text{X Rads}}{0{,}96 \times \text{mCi/cm} \times 0{,}96 \times \text{valeur de l'isodose} \times 24} = \text{T de pose}$$

0,96 : constante spécifique de dose de l'Iridium.

-:-:-:-:-

ELEMENTS RETENUS pour l' EXPLOITATION des DOSSIERS

Pour exploiter la somme des dossiers que nous possédions, nous avons employé la technique des cartes perforées qui nous a permis d'étudier un très grand nombre de facteurs d'après les renseignements contenus dans les dossiers médicaux et thérapeutiques.

Nombre de ces facteurs n'ont pas été retenus pour l'étude de la relation réaction-temps de pose.

Facteurs non retenus :

a) Rôle de la nature histologique.

La plupart des néoplasmes traités étaient des épithéliomas malpighiens, les autres types histologiques étaient très peu nombreux, nous n'avons pu pratiquer d'études comparatives entre les deux groupes.

b) Rôle de la technique curiethérapique.

MATERIEL	NOMBRE DE MALADES
Epingles	109
Fils	26
Appareils moulés	16
TOTAL	151

Les traitements effectués par épingles et fils sont très comparables. Le seul élément de différence entre eux est le mode de contention du matériel radioactif au sein de la tumeur

Il nous restait donc deux groupes à comparer. D'une part les traitements par épingles-fils, d'autre part les traitements par appareils moulés.

Nous avons étudié la répartition des réactions dans ces deux groupes : aucune différence significative n'est apparue.

c) Rôle des irradiations multiples par curiethérapie.

Nous possédons quelques dossiers où le matériel radioactif a été implanté à plusieurs reprises dans la tumeur à traiter. Le nombre trop restreint de ces cas ne nous a pas permis de les étudier.

d) Rôle de la dose minimum.

La révision dosimétrique de tous nos dossiers nous a montré que les points de sous-dosage au cours de notre étude étaient très rares. Les seuls points que nous avons retrouvés étaient situés en bordure du volume cible, donc ne jouaient pas de rôle quant à l'apparition de la réaction biologique.

e) Rôle du traitement antérieur dans les irradiations des récidives.

Il nous a été très difficile de déterminer le volume irradié lors du premier traitement. Les renseignements portés sur les dossiers étaient à cette époque insuffisants. De plus, la position exacte de la récidive par rapport

aux isodoses du premier traitement est quasiment impossible à déterminer.

Nous avons donc éliminé toutes ces fiches de l'exploitation de nos dossiers.

f) Rôle de la dose sur l'organe critique.

Certaines irradiations ont été pratiquées à proximité de zones qu'il n'était pas souhaitable d'irradier telles que : cristallin, mandibule , frontal ....

Nous avons déterminé la dose reçue en ces différents points par dosimétrie directe.

Quand la dose s'avérait trop importante en ces points, nous avons été amenés à confectionner des appareils d'éloignement qui nous ont permis d'éviter toute irradiation dangereuse, excluant le rôle des organes critiques (mandibule) dans l'apparition des réactions;

g) Rôle de la survie.

La grande disparité des localisations traitées nous a montré une courbe de survie totalement hétérogène dont il n'a été possible de retenir aucun enseignement.

Facteurs Retenus :

Nous nous bornerons ici à l'énumération de tous les facteurs qui ont été analysés afin de nous permettre l'étude de la relation temps de pose-réaction biologique. Chaque chapitre sera détaillé par la suite.

1) Les critères pour l'appréciation des réactions cutanéo-muqueuses.
2) L'association éventuelle à une radiothérapie externe discontinue (cobalt).
3) Le matériel utilisé.
4) La dose à l'enveloppe.
5) La localisation.
6) Le volume de la lésion tumorale.
7) L'activité linéïque.
8) L'activité totale.
9) La dose maximum.
10) L'âge des sujets.
11) Le rapport surface de l'isodose 50% à la surface de l'isodose 100%.
12) La dose de base.
13) Le volume irradié.
14) Le facteur temps.

I - CRITERES d'APPRECIATION des REACTIONS CUTANEOMUQUEUSES.

Le but poursuivi étant l'appréciation de l'effet biologique, il nous a paru important de retenir la manifestation clinique la plus facile à observer : la réaction cutanéo-muqueuse.

Tout d'abord, nous avons tenté de classer les réactions en quatre groupes :

1 - les nécroses;

2 - les mucites et épidermites stade 1.

3 - les mucites et épidermites stade 2.

4 - les mucites et épidermites stade 3.

Malheureusement une grande partie des dossiers ne portait pas ces précisions quant à l'évolution des réactions post-radiothérapiques.

Bien souvent les dossiers ne portaient que la mention "forte réaction" ou "faible réaction", ou même

"réaction forte mais bien située".

Il nous a donc fallu trouver un critère contenu dans nos dossiers autre que le stade de la réaction. Nos malades ayant été revus fréquemment dans les premiers temps qui ont suivi la curiethérapie, nous avons pu déterminer facilement quelle avait été la durée de la réaction.

Un premier tirage de nos cartes perforées a été effectué en vue d'établir une relation entre la durée et l'intensité de la réaction. Grâce aux dossiers qui portaient suffisamment de renseignements, il nous est apparu que seules les réactions importantes (stade 3 et nécroses) avaient une durée d'évolution supérieure à 45 jours.

D'après cette étude, nous avons classé les réactions de la façon suivante :

1° - Réactions faibles.

- Absence de réaction.
- Epidermites et mucites stades 1 et 2.
- Et toutes les réactions non étiquetées d'une durée inférieure à 45 jours.

2° - Réactions fortes.

- nécroses.
- mucites et épidermites stade 3.
- et toutes les réactions non étiquetées d'une durée supérieure à 45 jours.

-:-:-:-

II - DOSIMETRIE dans l'ASSOCIATION

CURIETHERAPIE - COBALT.

Tous les travaux ont montré que la réaction biologique était directement proportionnelle à la dose distribuée. Une cinquantaine de cas, surtout des adénopathies, se sont trouvés irradiés par le cobalt avant d'être traités par curiethérapie.

Dans ces cas d'association cobalt-iridium les doses à l'enveloppe varient de 3 000 rads à 6 000 en fonction de la dose reçue au préalable par cobalthérapie externe lorsque le volume à traiter se trouvait en bordure du champ d'irradiation.

Nous avons effectué pour un certain nombre de cas des recherches dosimétriques pour apprécier la valeur exacte de la dose distribuée par radiothérapie externe et par endocuriethérapie.

Mais nous n'avons pas trouvé dans les publi-

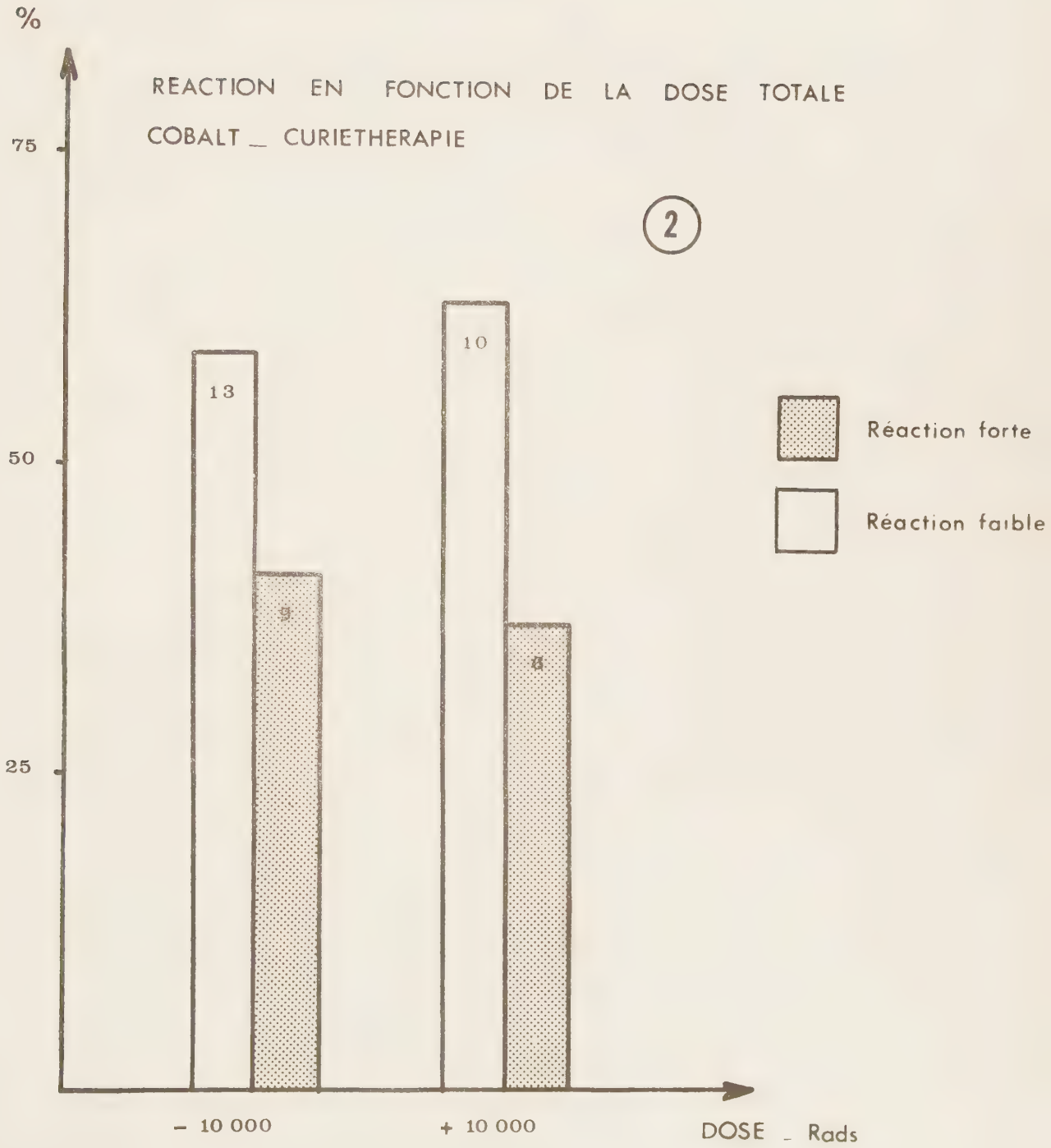
cations antérieures d'abaques permettant de faire les corrections dosimétriques en fonction du temps qui séparait les deux techniques d'irradiation.

En conséquence, nous nous sommes bornés à additionner les deux doses distribuées.

Nous avons étudié dans le tableau ci-après les réactions entre les deux groupes totalisant une dose supérieure à 10 000 rads et inférieure à 10 000 rads.

La répartition des réactions dans les deux groupes est peu différente et non significative. Il semble donc que l'addition des doses distribuées par curethérapie et cobalthérapie n'ait pas un rôle quant aux réactions que nous avons analysées.

Par ailleurs en dehors des autres réactions, nous avons étudié la répartition des nécroses dans les curiethérapies seules et dans les associations cobalt-curiethérapie. La fréquence des nécroses passe alors de 15 à 25 %. Ce qui montre le rôle important de l'irradiation antérieure à la curiethérapie sans qu'on puisse


%
REACTION EN FONCTION DE LA DOSE TOTALE
COBALT _ CURIETHERAPIE
2
75
50
25
13
9
10
8
Réaction forte
Réaction faible
– 10 000
+ 10 000
DOSE _ Rads

analyser exactement le phénomène.

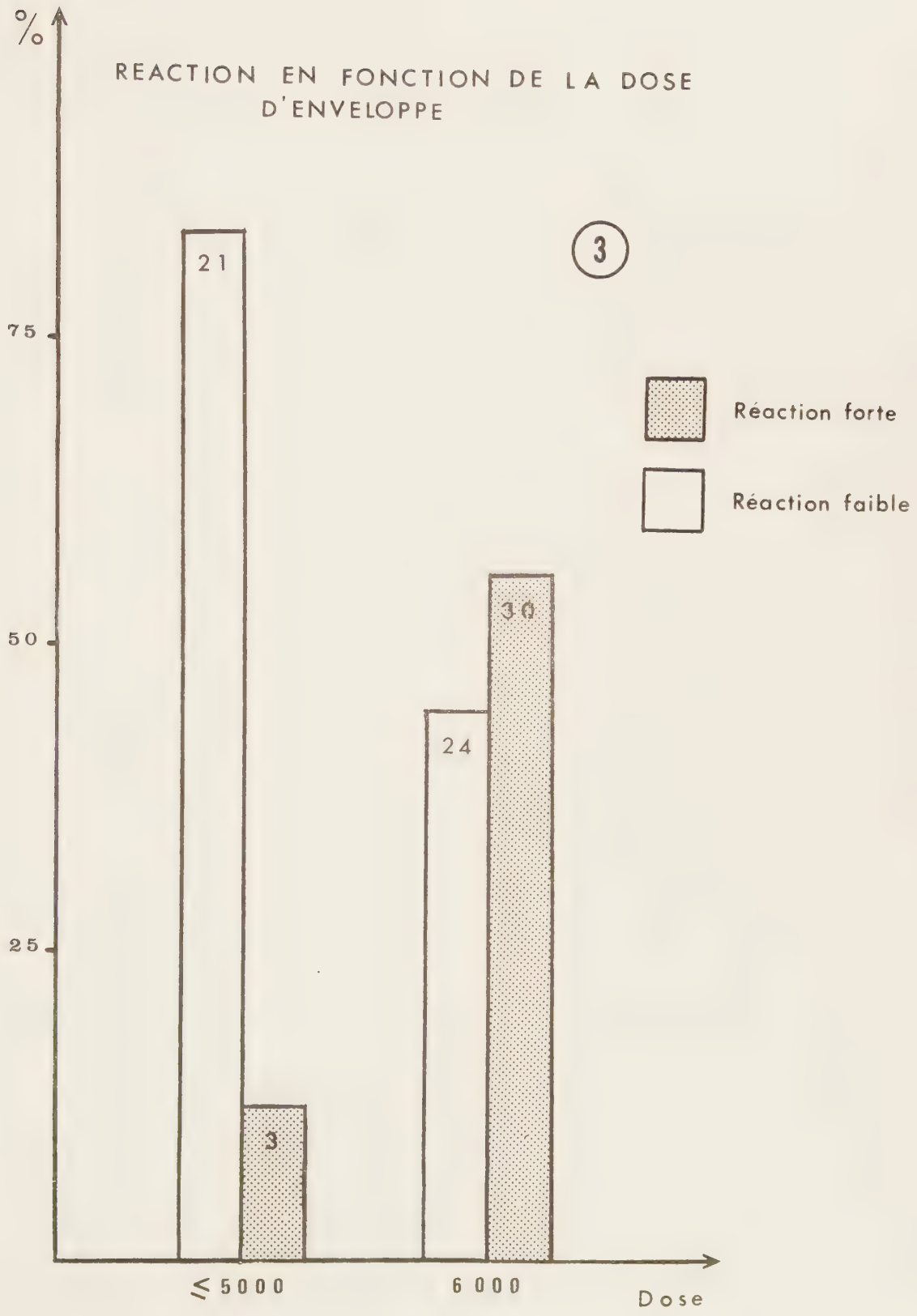
Ces diverses considérations nous ont conduits à écarter de notre étude toutes les associations cobalt - curiethérapie

III - DOSE à l'ENVELOPPE dans les CURIETHERAPIES SEULES.

La plupart de nos traitements ont été effectués en choisissant à l'isodose d'enveloppe une dose de 5 à 6 000 rads. Cependant, pour différentes causes (mauvaise contention, manque de coopération du malade..) certaines localisations ont reçu des doses inférieures à 5 000 rads.

Conformément à tous les travaux précédents, nous n'avons trouvé dans ces traitements inférieurs à 5 000 rads qu'une très faible proportion de réactions fortes.

La répartition des réactions dans les deux groupes, ainsi que le montre le graphique de la page suivante, nous a incités à éliminer de notre étude les doses inférieures à 5 000 rads.


%
REACTION EN FONCTION DE LA DOSE D'ENVELOPPE
3
75
50
25
21
3
24
30
Réaction forte
Réaction faible
≤ 5000
6 000
Dose

IV - ROLE de la LOCALISATION.

Pour étudier le rôle du facteur temps en curiethérapie, nous ne disposions que d'un matériel très hétérogène : en effet, le nombre des localisations que nous avons traitées dépasse le chiffre de 20.

Aussi avons-nous recherché pour les localisations où nous disposions d'un grand nombre de cas, quelle était la répartition des réactions dans chaque cas

LOCALISATION	REACTION	
	faible	forte
Lèvre	20	7
Langue	5	15
Paupière	10	2

Le tableau ci-dessus semblerait accorder une place considérable à la localisation

Cette constatation nous a obligés à reconsidérer tous les facteurs choisis pour l'exploitation des dossiers en fonction de chaque localisation.

Très rapidement, il nous est apparu que les localisations de la paupière, de la langue et de la lèvre avaient des volumes très différents.

Dans le cas des paupières, le volume traité varie entre 1 et 2cm3, tandis que dans le cas de la langue le volume traité varie de 10 à 15cm3.

On peut donc considérer que le facteur "localisation" se confond avec le facteur "volume" (nous verrons plus loin que la réaction augmente avec le volume).

Il existe peut-être un cas particulier avec le dos de la main où nous avons toujours enregistré, quelles que soient les conditions de la pause, des réactions très importantes. Mais le petit nombre des cas ne nous a pas permis de conclure.

-!-!-!-!-

V - FACTEUR "VOLUME TUMORAL"

Au moyen des dossiers de traitement curiethérapique, nous avons pu calculer approximativement le volume de la lésion à traiter.

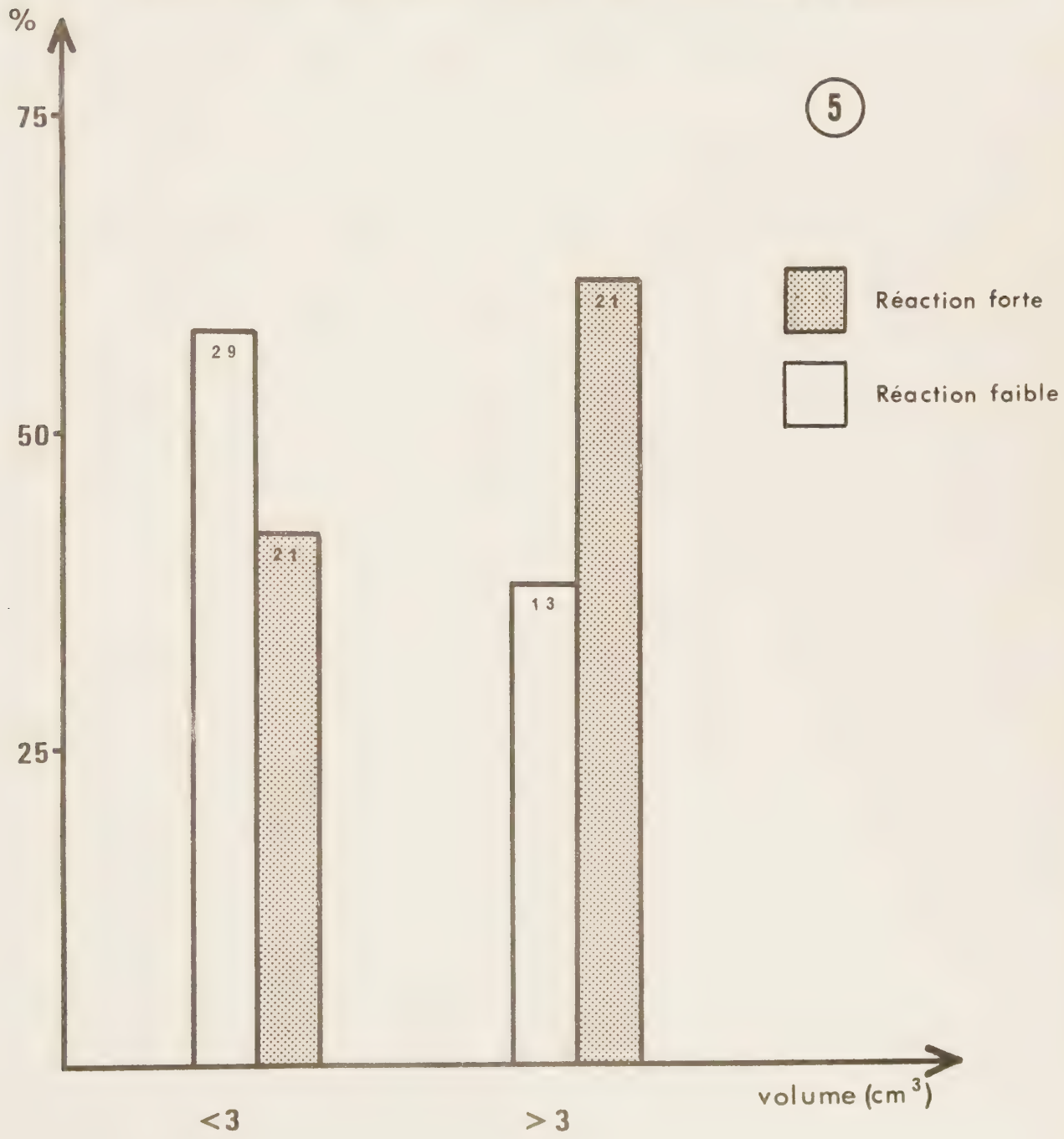
En fonction de ce volume, nous avons recherché la répartition des réactions comme le montre le tableau de la page suivante.

Nous y voyons que la fréquence des fortes réactions croît avec le volume lésionnel.

Les nécroses et les épidermites-mucites stade 3 passent de 42 à 62 %.

Tous les travaux antérieurs avaient démontré que cette augmentation des réactions était parallèle à celle du volume.

REACTION EN FONCTION DU VOLUME LESIONNEL

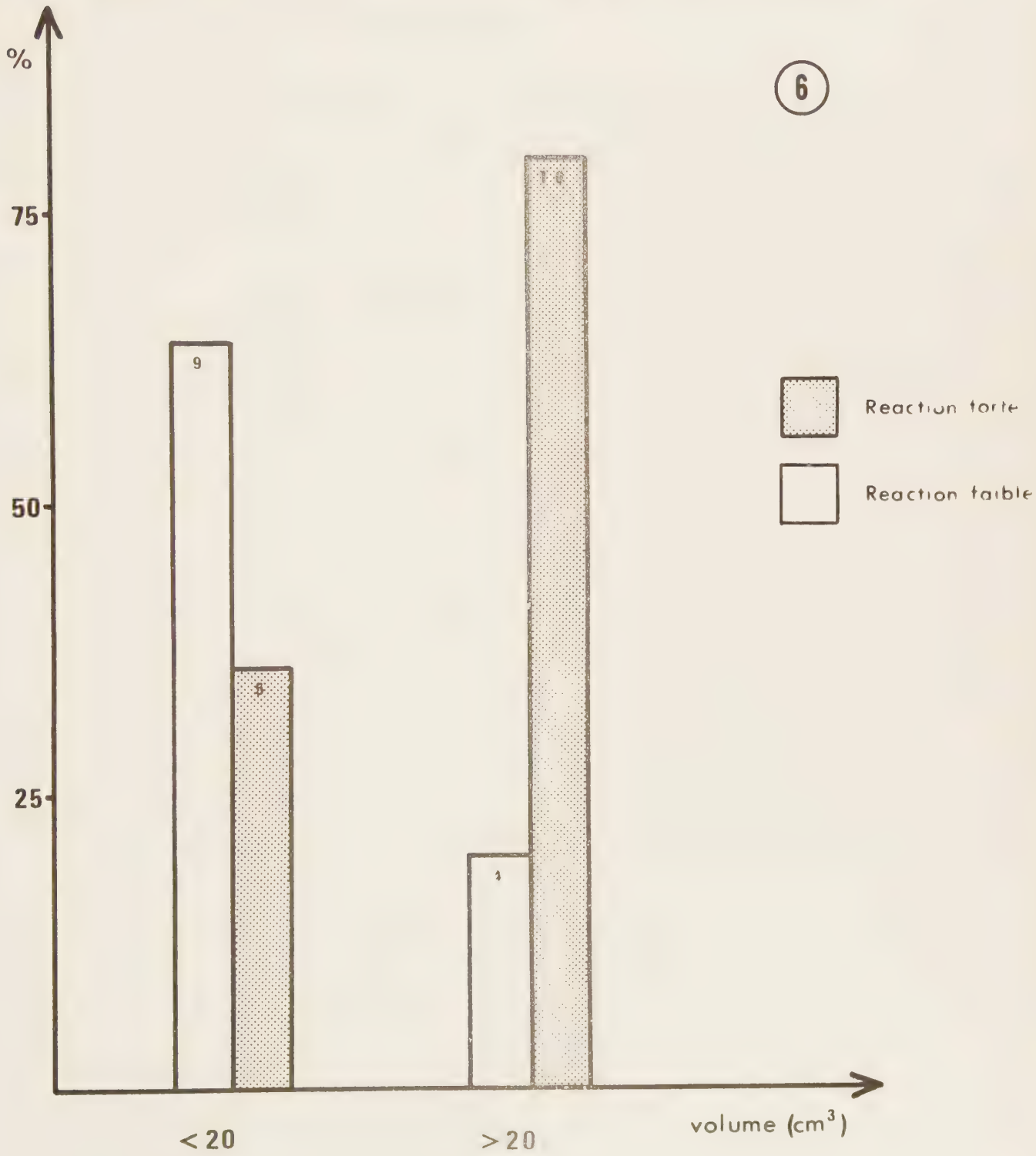


Pour les volumes lésionnels supérieurs à 3 cm3, nous avons calculé quel avait été le volume irradié. Notre étude nous a montré que le volume traité était, dans la plupart des cas, très supérieur au volume tumoral.

Dans cette catégorie, nous avons recherché la répartition des réactions en fonction du volume traité.

Le graphique de la page suivante montre que la proportion des réactions fortes passe alors de 36 à 80 %, c'est-à-dire que le rôle du volume tumoral paraît négligeable devant l'importance du volume irradié.

REACTION EN FONCTION DU VOLUME IRRADIE



VI - FACTEUR "ACTIVITE LINEIQUE"

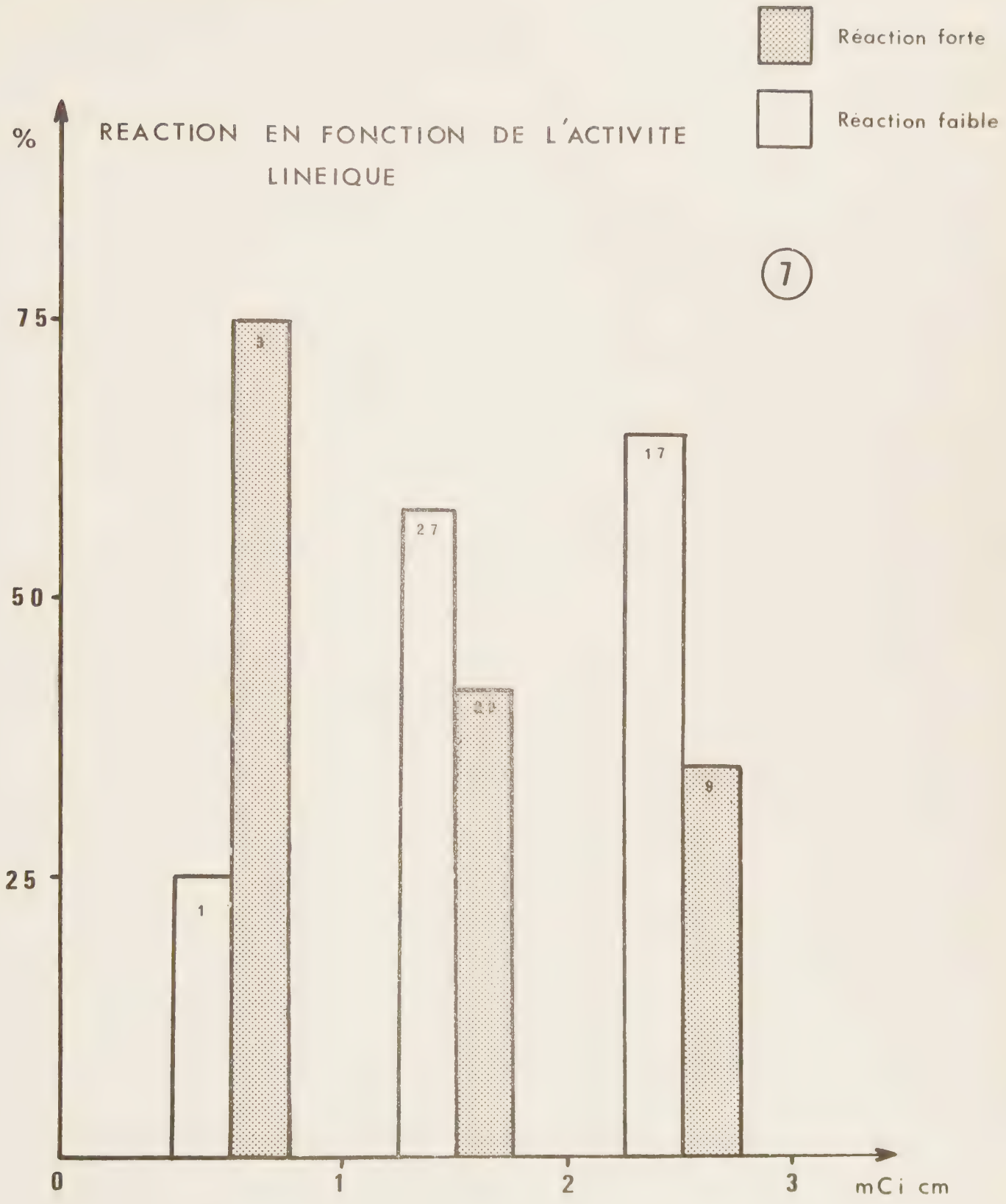
L'activité linéïque des fils d'Iridium 192 que nous avons utilisés au C.A.C. de Caen variait de 0,5 à 3 mCi par centimètre.

Dans la plupart de nos implantations, nous n'avons pas tenu compte, lors de la pose, de l'activité linéïque du matériel, ce facteur n'intervenant que lors du calcul du temps de pose.

Le graphique de la page suivante montre que le pourcentage des faibles réactions croit en fonction de l'activité linéïque.

Comme nous venons de le dire, le facteur "activité linéïque" est totalement lié au facteur "temps" pour une dose identique et un type d'implantation identique.

Nous étudierons donc ce facteur parrallèlement à celui du temps.


Réaction forte
Réaction faible
REACTION EN FONCTION DE L'ACTIVITE LINEIQUE
7
%
75
50
25
0
1
2
3
mCi cm
1
3
27
17
9

VII - FACTEUR "ACTIVITE TOTALE"

La plupart de nos irradiations ont été pratiquées avec une activité d'iridium inférieure à 40 mCi.

La notion d'activité totale intéresse évidemment davantage la radio-protection que la radiobiologie.

Nous avons étudié systématiquement la répartition des réactions en fonction de l'activité implantée au sein de la tumeur. Aucune différence significative ne nous est apparue dans les différents groupes.

VIII - FACTEUR "DOSE MAXIMUM"

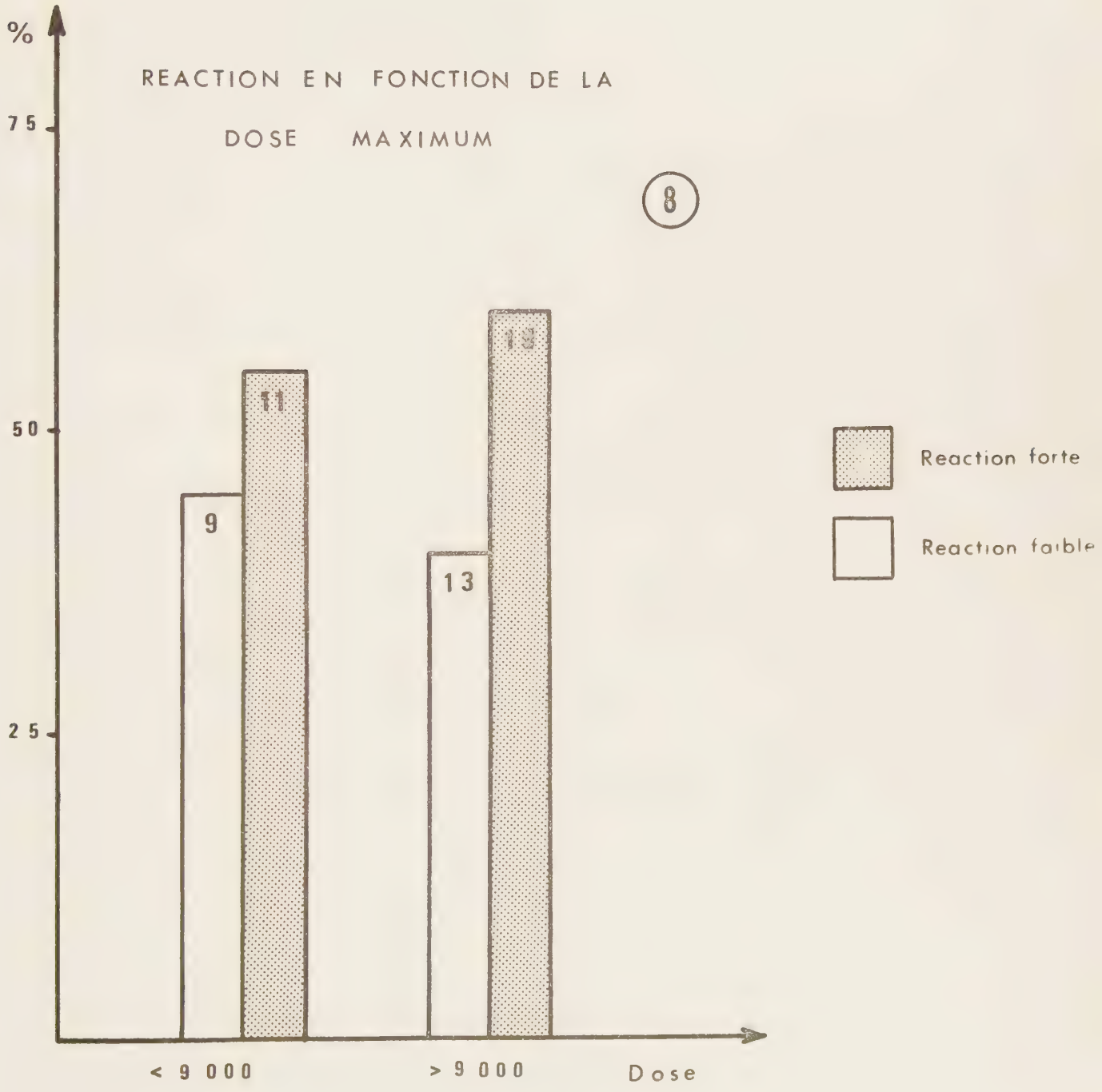
Dans 52 dossiers, nous avons pu individualiser une dose maximum (les implantations effectuées avec une seule épingle double ne comportent pas de surdosage).

Le tableau de la page suivante montre la répartition des réactions en fonction de la dose maximum.

Entre les deux populations, celle supérieure et celle inférieure à 9 000 rads, il n'existe pas de différence.

Ce fait peut être expliqué : dans les implantations les zones surdosées occupent un très faible volume par rapport au volume irradié.

Certains auteurs accordaient de l'importance à ces points de surdosage ; dans les cas étudiés la réaction cutanéo-muqueuse ne semble pas avoir été influencée notablement par le surdosage.


%
REACTION EN FONCTION DE LA
DOSE MAXIMUM
8
75
50
25
9
11
13
13
Reaction forte
Reaction faible
< 9 000
> 9 000
Dose

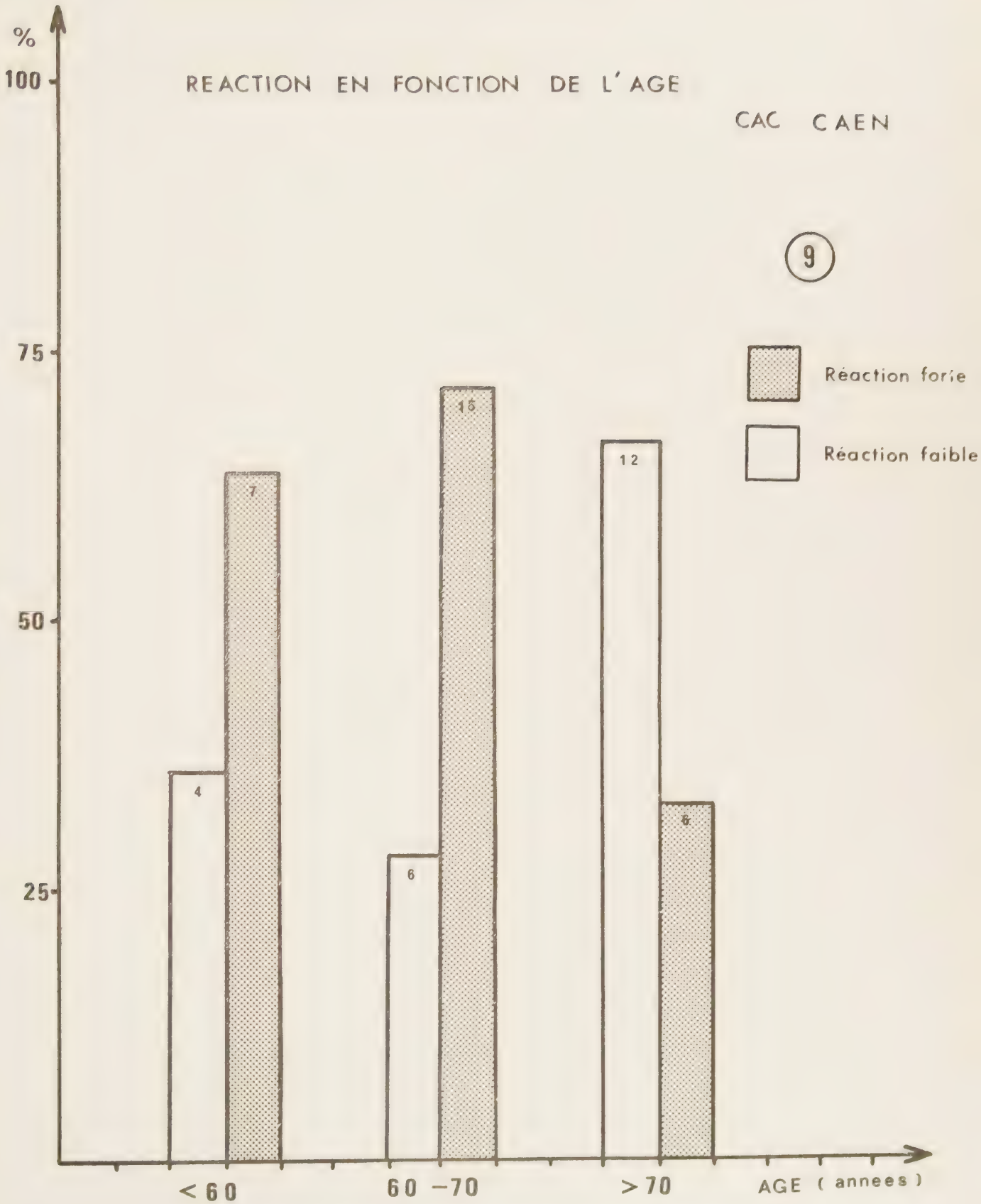
IX - FACTEUR "AGE des MALADES"

Nous avons divisé les malades en trois groupes : ceux dont l'âge est inférieur à 60 ans, ceux dont l'âge est compris entre 60 et 70 ans, et ceux dont l'âge est supérieur à 70 ans.

Comme le montre le graphique de la page suivante, le rôle de l'âge n'est pas évident.

Peut-être existe-t-il une diminution des réactions après 70 ans, mais le nombre trop restreint de cas ne permet pas de l'affirmer.

Nous n'avons pas retenu ce facteur.


%
100
75
50
25
REACTION EN FONCTION DE L'AGE
CAC CAEN
9
Réaction forte
Réaction faible
4
7
6
15
12
6
< 60
60 -70
> 70
AGE (annees)

X - FACTEUR "RAPPORT des SURFACES ISODOSES 50 % / ISODOSES 100 %"

Comme nous l'avons vu à propos du facteur "Localisation" et du facteur "volume irradié", la répartition des réactions fortes croît proportionnellement à l'augmentation du volume traité

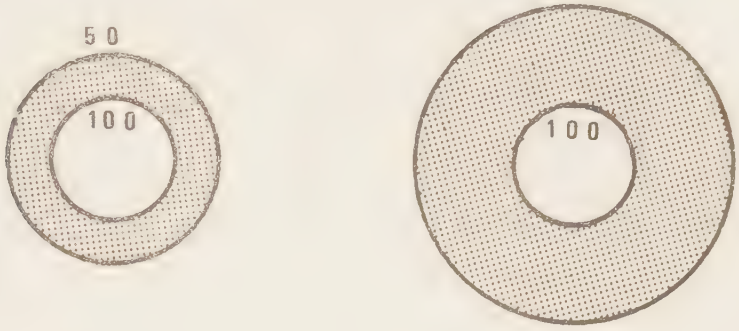
Il nous a paru intéressant de rechercher le rôle du manchon périphérique irradié à faible dose (de 100 % à 50 % - de 6 000 rads à 3 000 rads) qui semblait être un reflet du surdosage.

Le schéma de la page suivante semble montre que le manchon de surdosage n'intervient pas directement dans les réactions.

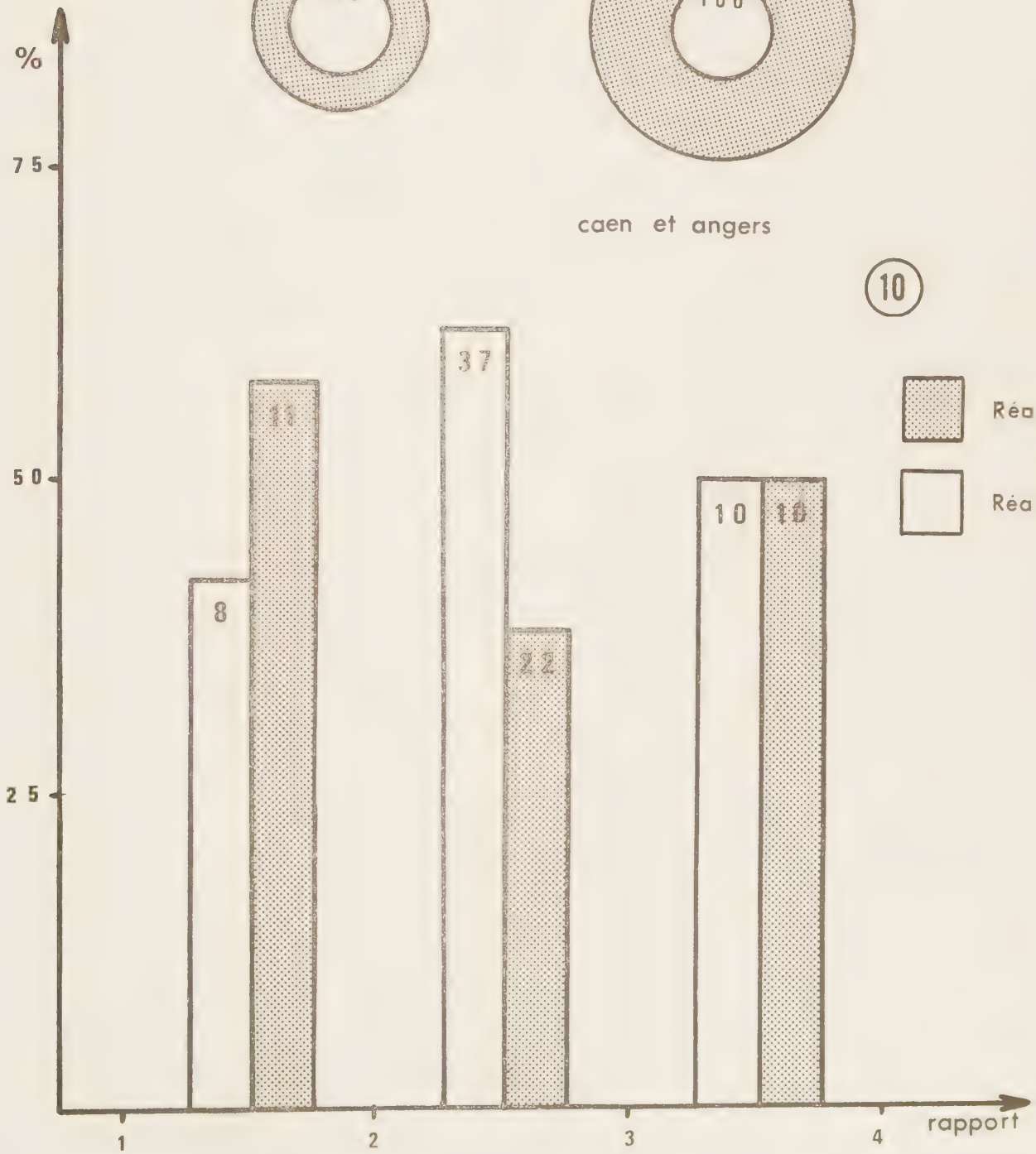
Nous devons ajouter cependant que le calcul du rapport isodoses 50 % / surface de l'isodose 100 % n'est pas toujours un reflet exact des volumes irradiés entre 100 % et 50 % de la dose d'enveloppe, car une partie très importante du manchon sous-dosé se trouve souvent dans l'air.

REACTION EN FONCTION DU RAPPORT

SURFACE ISODOSE 50%
SURFACE ISODOSE 100%



caen et angers



10

XI - FACTEUR "DOSE de BASE"

Le Professeur B. PIERQUIN définit la dose de base comme étant la dose au milieu du couloir latéral le plus large dans une implantation sur un seul plan.

La dose d'enveloppe représentant 85 % ou 70 % de la dose de base est définie alors par le mode d'implantation.

Nous avons défini comme dose d'enveloppe l'isodose englobant totalement le volume cible.

Il nous a semblé intéressant de calculer pour toutes nos implantations quelle était la dose de base puisque nous n'en avions pas tenu compte pour définir la dose d'enveloppe.

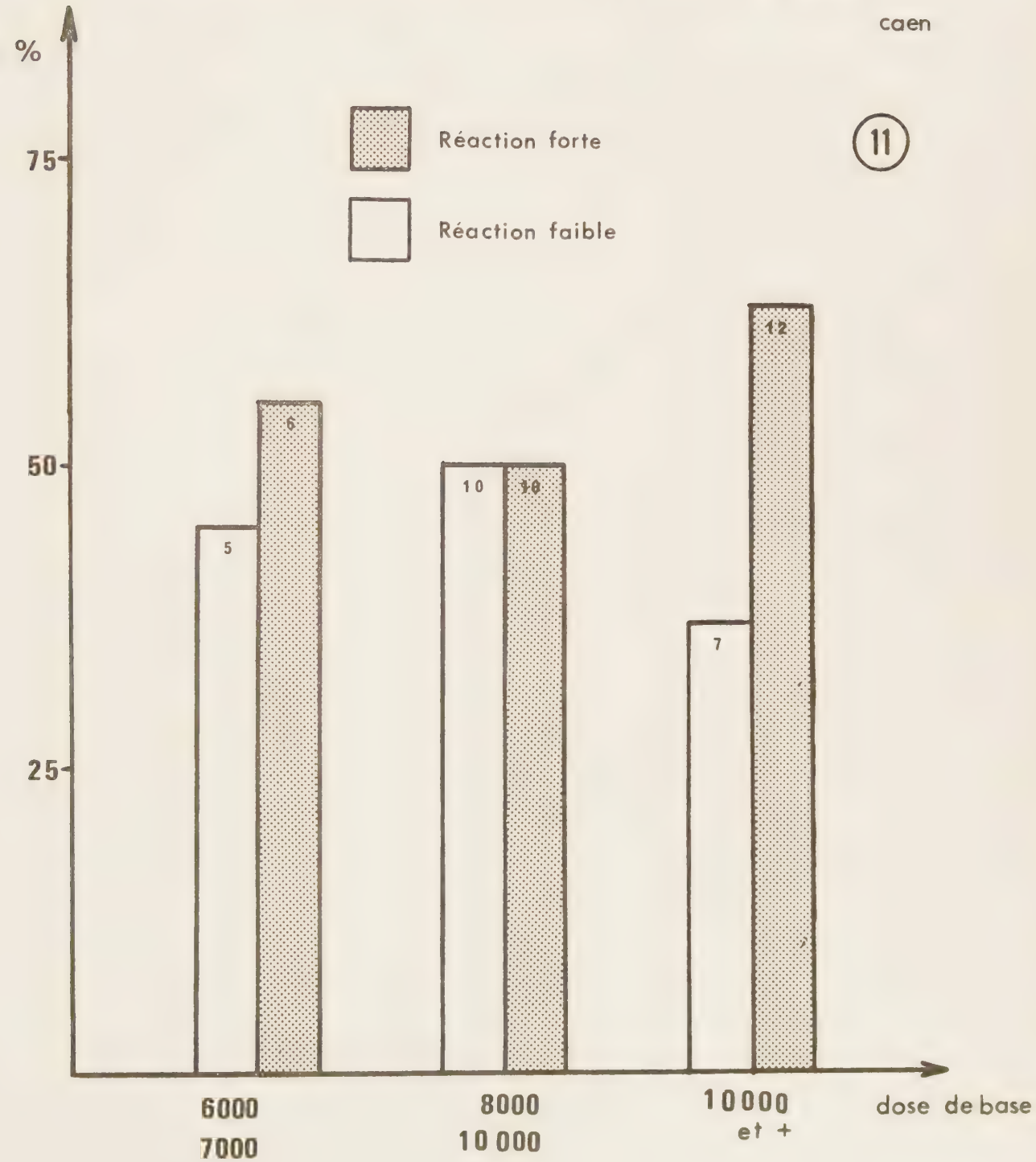
Par cette étude nous nous sommes aperçus que notre dose d'enveloppe variait entre 60 % et 85 % de la dose de base.

Le schéma reproduit à la page suivante représente la répartition des réactions en fonction de la dose de base.

Il semble que selon notre technique d'implantation et les critères d'appréciation des réactions, ce facteur n'intervienne pas directement.

REACTION EN FONCTION DE LA DOSE DE BASE

caen



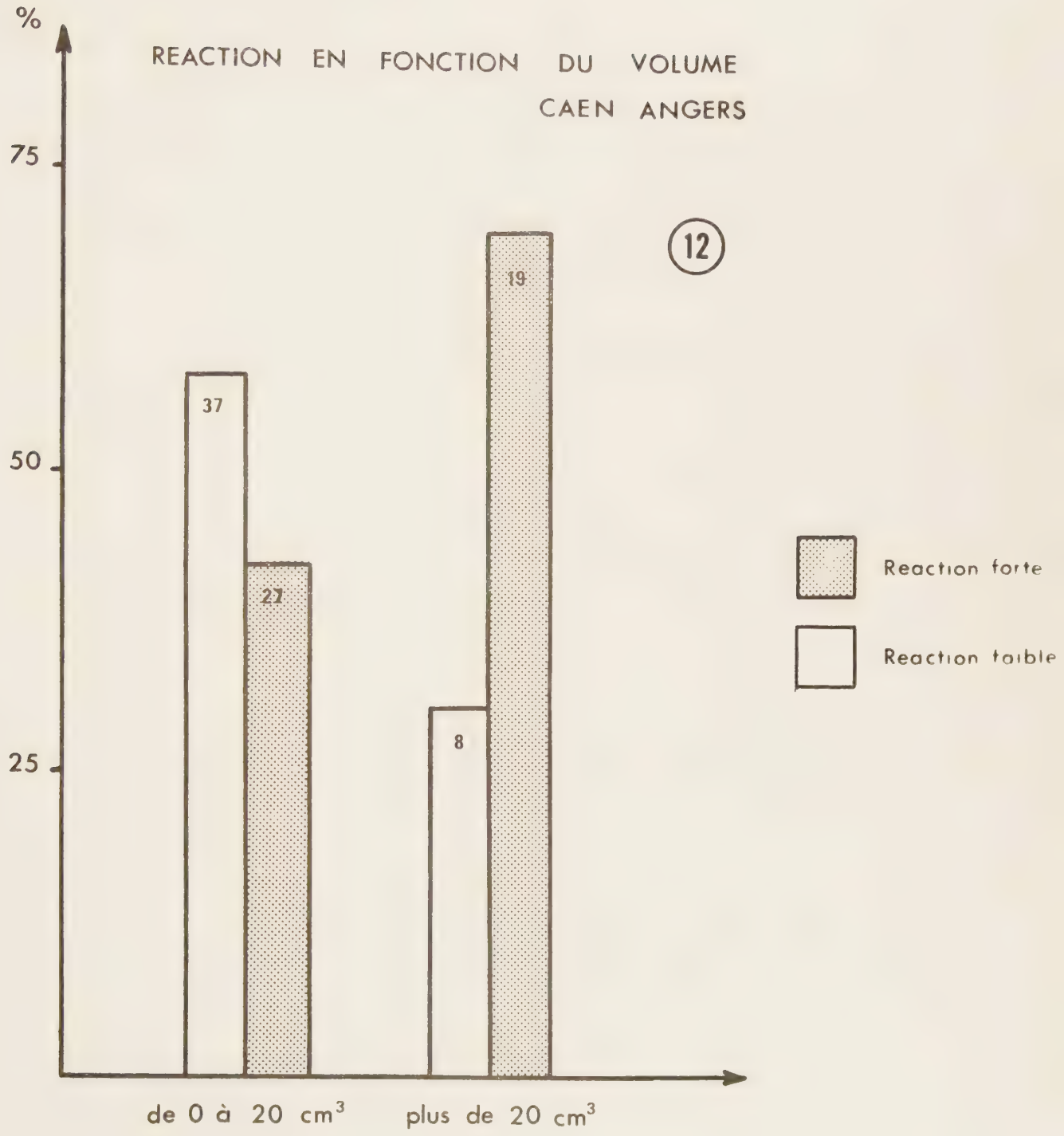
XII - FACTEUR "VOLUME IRRADIE"

Dans tous les cas où cela était possible, nous avons calculé le volume irradié. Nous l'avons déterminé à partir de la surface de l'isodose dans le plan de dosimétrie et de la longueur des lignes radio-actives.

La répartition des réactions en fonction du volume irradié se distribue de la même façon qu'en fonction du volume lésionnel.

Cette notion de l'augmentation des réactions en fonction du volume irradié est connue par les curiethérapeutes depuis de nombreuses années.

Le graphique de la page suivante, tiré des dossiers de Caen et d'Angers, confirme les hypothèses émises précédemment.


%
REACTION EN FONCTION DU VOLUME
CAEN ANGERS
75
50
25
12
37
27
8
19
Reaction forte
Reaction faible
de 0 à 20 cm3
plus de 20 cm3

XIII - FACTEUR "TEMPS"

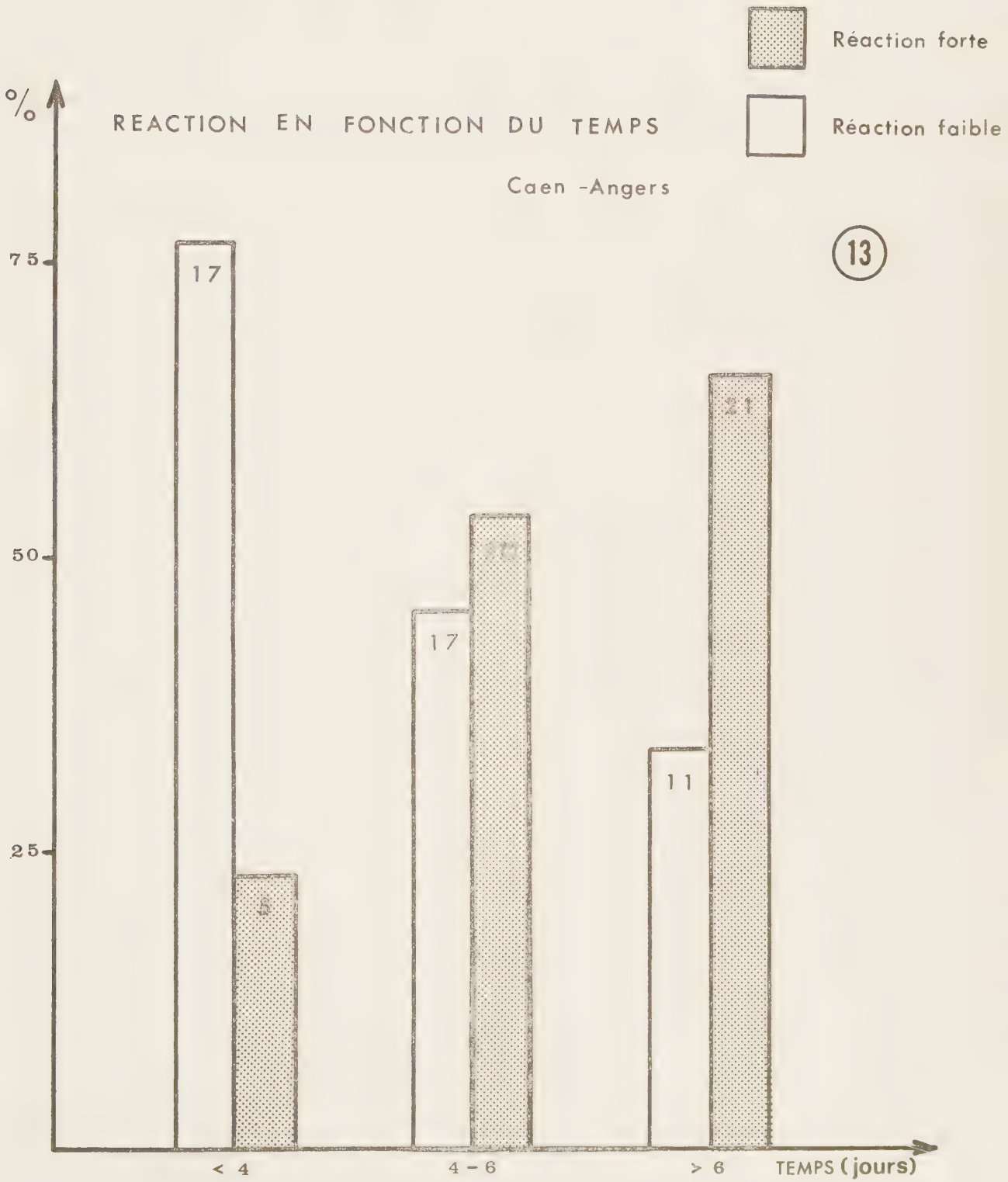
Dès les premières analyses, nous avons été déroutés par les résultats obtenus. En effet, il semblait s'affirmer que les réactions devenaient d'autant plus fortes que le temps d'irradition augmentait.

Ces résultats étaient à l'opposé de ceux que nous avions escomptés retrouver.

La courbe de répartition des réactions en fonction du temps était à l'opposé de celle qu'avait publié ELLIS en 1968.

Le graphique de la page suivante montre les réactions pour un temps inférieur à 4 jours, compris entre 4 et 6 jours, et supérieur à 6 jours.

Malheureusement les chiffres étant trop faibles, le résultat n'est pas statistiquement valable.


Réaction forte
Réaction faible
%
REACTION EN FONCTION DU TEMPS
Caen -Angers
13
75
50
25
17
5
17
21
11
< 4
4 - 6
> 6
TEMPS (jours)

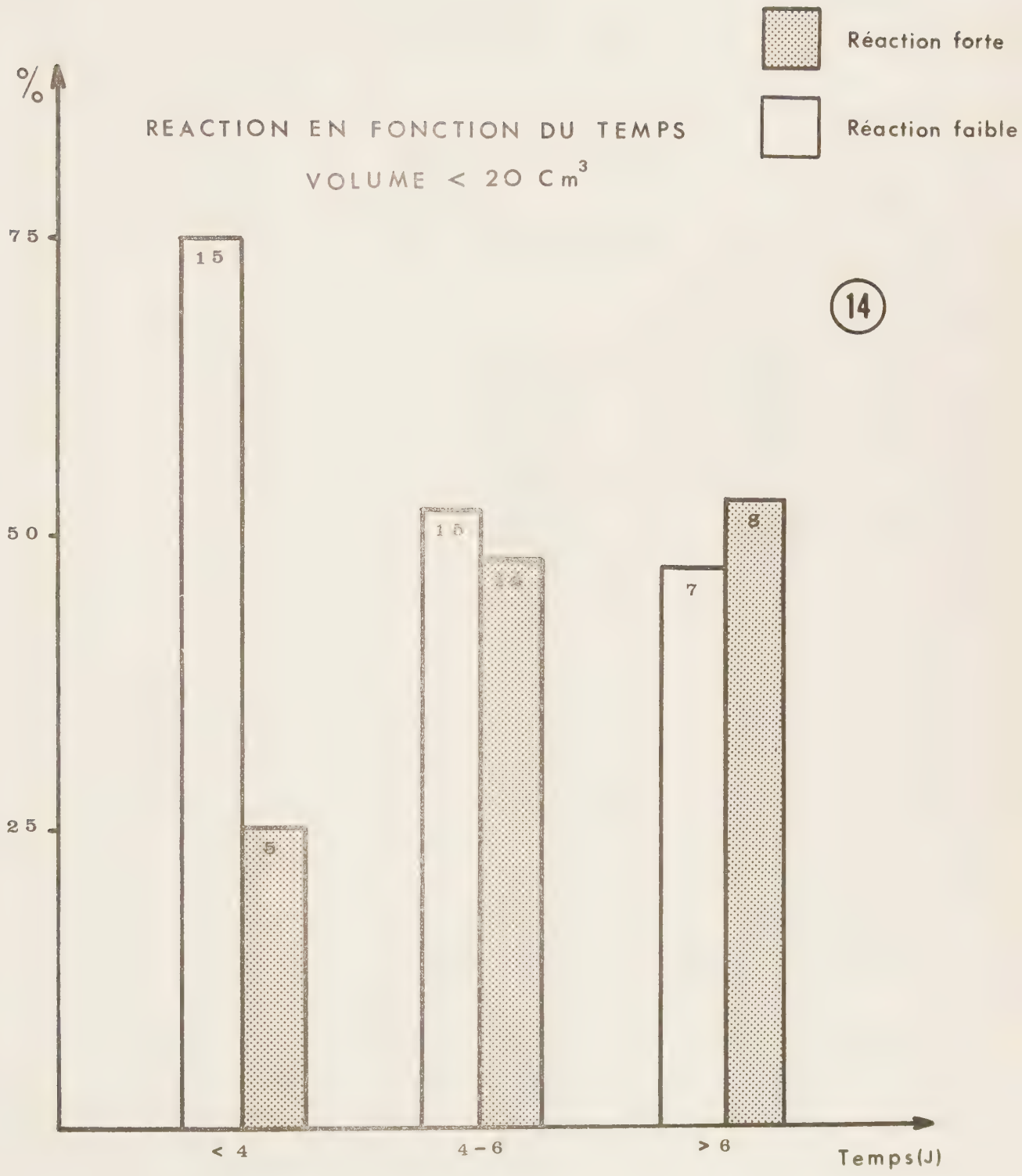
Nous avons pensé que le volume jouant un rôle déterminant devait être éliminé pour l'étude du facteur "temps". Aussi avons-nous étudié les réactions en fonction du temps pour des volumes inférieurs et supérieurs à 20 cm3.

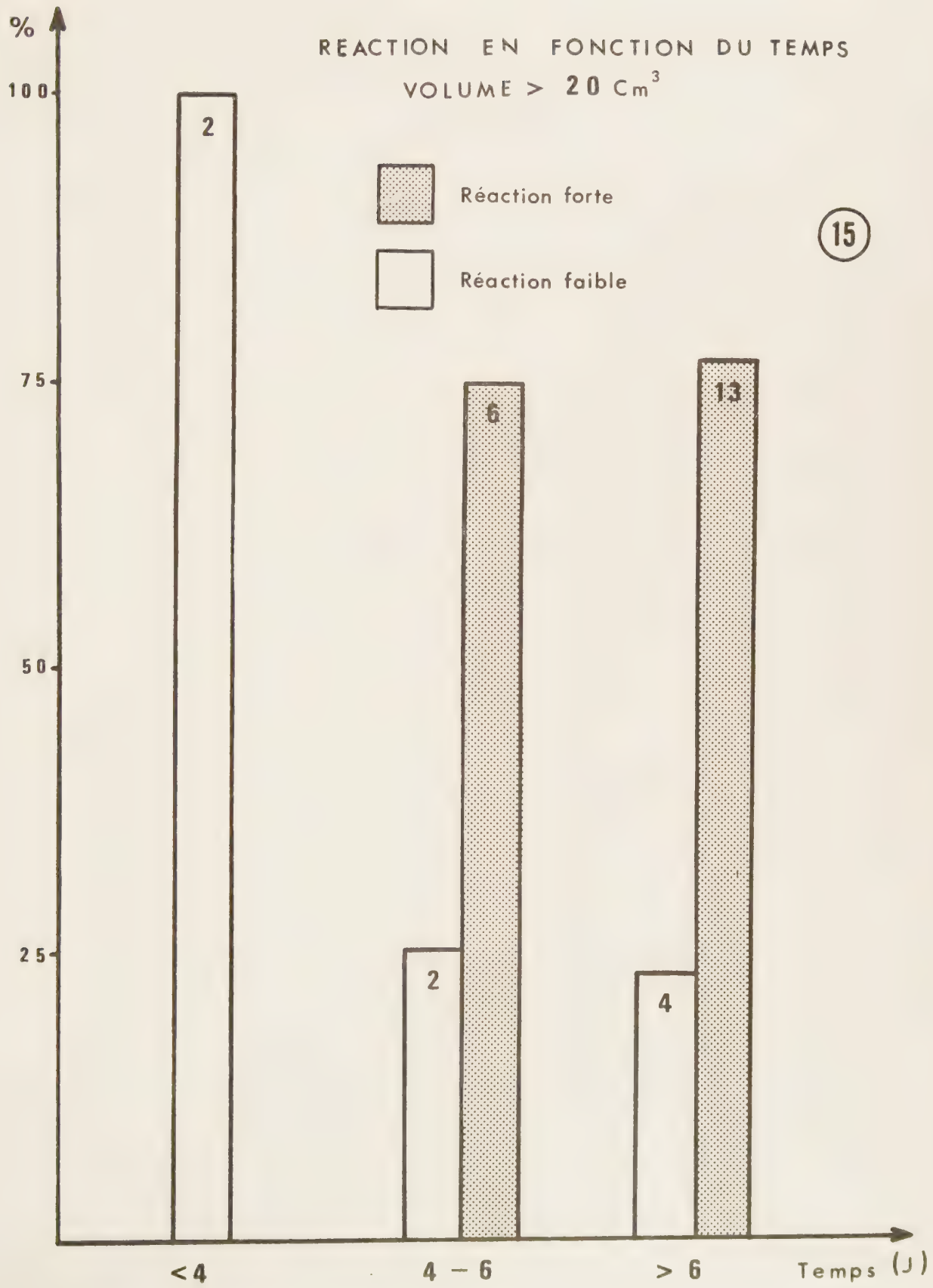
a) Volume inférieur à 20 cm3 :

Le tableau présenté à la page suivante confirme dans les petits volumes que les réactions augmentent avec le temps d'irradiation.

b) Volume supérieur à 20 cm3 :

Le tableau n° 15 est totalement différent du précédent. Dans les volumes importants, les temps de traitement ont toujours été longs, et les réactions importantes. Il semble que pour les grands volumes le facteur "temps" se confonde avec le facteur "volume".


Réaction forte
Réaction faible
%
REACTION EN FONCTION DU TEMPS
VOLUME < 20 Cm3
14
75
50
25
15
5
15
14
7
8
< 4
4 - 6
> 6
Temps(J)


%
100
75
50
25
REACTION EN FONCTION DU TEMPS
VOLUME > 20 Cm3
Réaction forte
Réaction faible
15
2
2
6
4
13
<4
4 – 6
> 6
Temps (J)

C O N C L U S I O N

Si les problèmes de dosimétrie physique paraissent maintenant bien réglés, et non susceptibles d'être remis sérieusement en question, il n'en est pas de même des facteurs biologiques qui interviennent dans l'appréciation d'un traitement.

ELLIS, par ses travaux en radiothérapie externe discontinue, a démontré le rôle essentiel du facteur "temps" au point que la notion de dose unique équivalente (N.S.D.) sert maintenant dans de nombreux centres spécialisés à qualifier un traitement concurremment à la dose exprimée en rads.

Nous avons essayé de retrouver en irradiation continue à faible débit (curiethérapie) le rôle du facteur "temps" en utilisant la simple observation clinique;

Nous avons eu la surprise de constater que les fortes réactions étaient plus fréquentes dans les irradiations de longue durée.

Avant de conclure dans ce sens, et d'établir des règles qui en tiennent compte, il conviendrait, non seulement de mettre sur pied une large observation clinique sous forme d'un essai codifié inter-centre, mais encore de s'appuyer, comme le propose le Groupement Européen de Curiethérapie, sur l'expérimentation animale.

-:-:-:-:-:-

B I B L I O G R A P H I E

1 - BERGONIE et TRIBONDEAU - Les trois lois de la radiosensibilité des tissus.
Compte-rendu de l'Académie des Sciences.
Tome CXLIII. 983 - 1906 -

2 - CHASSAGNE D , RAYNAL M., PIERQUIN B. - Technique d'endocuriethérapie par Iridium 192 avec tubes plastiques dans les tumeurs mammaires.
Journ. de Radiol 44.269-271, - 1963 -

3 - ELKIND M.M. - Cellular aspects of tumour therapy.
Radiology 74, 529. - 1960 -

4 -ELKIND M M and SUTTON H. - Radiation responses of mammalian cells grown in culture.
Radiation Research. 13,556, - 1960 -

5 - ELLIS F - Fractionation in radiotherapy - Modern trends in radiotherapy.
Vol. 1, Chapter 2, edited by T.J. Deeley and C.A.P. Wood - Buterworths. London - 1967 -

6 - ELLIS F. - Current topics in radiation research.
Chapter VII The relationship of biological effect to dose-time-fraction factors

7 - FOWLER J.F., R.L. MORGAN, J.A. SILVESTER, D.K. BEWLEY, B.A. TURNER - Experiments with fractionated X-ray treatment of the skin of pigs. I - fractionation up to 28 days
Brit. J. of Radiol. 36,188, - 1963 -

8 - FOWLER J.F., R.H. THOMLINSON, A.E. HOWES. - Time-dose relationship in radiotherapy.
Eur. J. of Cancer - May,207, - 1970 -

9 - FOWLER J.F. - Radiation biology as applied to radiotherapy. Currents topics in radiation research,
Chapter VII. Edited by M. EBERT and A. HOWARD, North-Holland -Amsterdam-1966-

10 - FOWLER J.F. - Effect of fractionated irradiation on the skin of pigs and other animals and on tumours in rads.
Proc. Symp. on Dose rate in Mammalian Radiation biology Oak Ridge UT-AEC - Papet 21 ! cont 680 410 1968 -

11 - HENSCHKE U.K., HILARIS B.S. - Interstitial implantation with removable nylon tubes and after-loading with Iridium 192 sources
Amer.Journ.of Roent.,90,386-395 - 1963 -

12 - HALL E.J., BEDFORD J.S. - Radiation Research, 22, 305 - 1964 -

13 - HEWITT H.B., WILSON C.W. - Brit. J. Cancer, 13, 69 - - 1959 -

14 - HOLTHUSEN H. - Strahlentherapie 46 2[illegible] 1963 -

15 - JACOB P., ABBATUCCI J.S., MARTINET J.P. -
Technique de repérage et de dosimétrie en curiethérapie.
Journ de Radiol. 40, 74-76 - 1959 -

16 - LACASSAGNE A. - Action des rayonnements sur les tissus par radiumpuncture.
Journ d Electro-radiologie, 5, - 1 921 -

17 - LACASSAGNE A., MONOD O. - Les caryokinèses atypiques provoquées dans les cellules cancéreuses par les rayons X et leur rôle dans la régression des tumeurs malignes irradiées.
Arch. Fr. de Pathol. Gén. et Exp., Fasc. 1, - 1922 -

18 - LAJTHA L.G., OLIVER R., ELLIS F. - Brit. J. Radiol.; 33, 634, - 1960 -

19 - MEREDITH W.J. - Radium dosage : the Manchester system.
Livingstone, édit. Edimbourg, - 1964 -

20 - MUSSEL L.E. - The rapid reconstruction of radium implants. A new technique;
Brit. J. of Radiol. 29, 402-407 - 1956 -

21 - PAPE R. - Strahlenthérapie, 46, 475, - 1932 -

22 - PATERSON R. - The treatment of malignant disease by radiotherapy.
Edt. Edward Arnold - 2nd edition.
209-219, - 1963 -

23 - PIERQUIN B. - Précis de curiethérapie.
Masson et Cie.

24 - PIERQUIN B., CHASSAGNE D. - La préparation non radioactive en curiethérapie interstitielle et de contact
Journ. de Radiol., 43, 65-67 - 1962 -

25 - PIERQUIN B., CHASSAGNE D , GASIOROWSKY M. -
Technique de dosimétrie en curiethérapie interstitielle par tomographie transversale.
Acta Radiol., 53, 314-320, - 1960 -

26 - PIERQUIN B. - A propos de la dose optima dans les cancers malpighiens : le concept des deux volumes-cibles.
Journ. de Radiol.,34,246-256, - 1961 -

27 - PUCK T T , MARCUS P I. - J. Exptl. Med.,
103, 653, - 1956

28 - QUIMBY E.H. - Dosage calculations in radiumtherapy.
Amer. Journ. of Roent., 57,622-627, - 1947-

29 - QUIMBY E.H., W.S. MAC COMBE - Further studies on the rate of recovery of human skin from the effects of toentgen and gamma ray irradiation
Radiology, 29, 305 1937 -

30 - REGAUD Cl. et MOGIER Th. - Archives d'Electrologie Médicale. n°350, 25 Janvier 1913 -

31 - SINCLAIR W.K., MORTON R.A - Nature 203-247, - 1964 -

32 - STRANDQUIST M.M. - Studien über die kumulative wirkung der Rontgenstrahlung hei fraktionierung.
Acta Radiol.,Stockholm, Suppl.55 - 1944 -

33 - SUIT H.D., SHALEK R.J. - J Natl. Cancer Inst.,
31, 497, - 1963

34 - TUBIANA M., DUTREIX J., DUTREIK A., JOCKEY P. -
Bases physiques de la radiothérapie et de la radiobiologie
Masson et Cie - 1964

35 - YOUNG J.M., J.F. FOWLER - The effect of X-ray induced synchrony on two-dose survival experiments. J. Cell. Tissue Kenetics.,2, 95, - 1969 -

-:-:-:-:-

Vu, le Président de Thèse :

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de
CAEN